



(11) **EP 0 914 823 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
12.05.1999 Patentblatt 1999/19

(51) Int Cl.⁶: **A61K 31/35, A61K 9/22,**
A61K 9/36

(21) Anmeldenummer: **98890326.6**

(22) Anmeldetag: **05.11.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

- **Frisch, Thomas**
8054 Graz (AT)
- **Posch, Werner Dr.**
8071 Vasoldsberg (AT)

(30) Priorität: **06.11.1997 AT 1875/97**

(71) Anmelder: **Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H.**
A-8502 Lannach (AT)

(74) Vertreter: **Haffner, Thomas M., Dr.**
Patentanwalt,
Haffner, Thomas M., Dr.,
Schottengasse 3a
1014 Wien (AT)

(72) Erfinder:
• **Reiter, Franz Josef, Mag.Dr.pharm.**
8045 Graz (AT)

(54) **Orale Retard-Präparation enthaltend Tramadol sowie Verfahren zu ihrer Herstellung**

(57) Bei einer oralen Retard-Präparation in Form von Tabletten oder Filmtabletten mit verzögerter Wirkstoffabgabe ist als Wirkstoff Tramadolhydrochlorid in einer Menge von 15 bis 80 Gew.% und als Matrixbildner ein Fettalkohol, wie z.B. n-Hexadecanol (Cetylalkohol) in einer Menge von 20 bis 60 Gew.% jeweils bezogen auf das Tablettengewicht, Rest Tablettenhilfsstoffe und Füllstoffe, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Milchkuk-

ker, Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, wie z. B. hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat oder Talk in Mengen von 0 bis 65 Gew.% eingesetzt. Bei dem Verfahren zur Herstellung der oralen Retard-Präparation wird der Wirkstoff mit mikrokristalliner Cellulose vermischt und mit der in Isopropanol gelösten Fettalkoholmatrix besprüht, worauf das erhaltene fließfähige Granulat zu Tabletten verpreßt wird und anschließend der Filmüberzug aufgebracht wird.

EP 0 914 823 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf eine orale Retard-Präparation in Form von Tabletten oder Filmtabletten mit verzögerter Wirkstoffabgabe sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

5 [0002] Matrixfilmtabletten zur peroralen Anwendung, welche Wirkstoffe in einer Weise enthalten, daß dieser nach Einnahme so stark verzögert aus der Tablettenmatrix freigesetzt wird, daß eine einmal tägliche Einnahme ausreicht, um therapeutisch relevante Blutplasmakonzentrationen aufrechtzuerhalten, sind prinzipiell bekannt.

[0003] Tramadolhydrochlorid-(RR,SS)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochlorid - ist nach dem WHO-Stufenplan ein mittelstarkes Schmerzmittel der Stufe 2 und wird seit vielen Jahren erfolgreich in
10 der Therapie von Schmerzen eingesetzt. Bislang befinden sich am Markt nur pharmazeutische Zubereitungen, die diesen Wirkstoff einer therapeutischen Anwendung unretardiert in Form von Tropfen, Ampullen, Zäpfchen, Kapseln etc. zugänglich machen, was für den Patienten eine mehrmals tägliche Verabreichung bzw. Einnahme bedeutet, um eine ausreichende Schmerzstillung aufrechtzuerhalten.

[0004] Vor kurzer Zeit erfolgte auch die Markteinführung einer retardierten Tramadol HCl Arzneiform (Filmtabletten) in drei verschiedenen Wirkstärken (100, 150 und 200 mg), die zur zweimal täglichen Einnahme geeignet ist. Die entsprechende Präparation ist beispielsweise in der EP-A2 642 788 beschrieben. Bei dieser bekannten für die zweimal
15 tägliche Verabreichung geeigneten Darreichungsform wird ein feuchtigkeitsunempfindliches, physiologisch verträgliches Tramadolsalz (Tramadol HCl) mit mindestens einem Celluloseether und/oder Celluloseester, der in einer 2 gew. %igen wäßrigen Lösung bei 20° C eine Viskosität zwischen 3000 und 150000 mPas aufweist, als Matrixbildner verwendet.

[0005] Das Trägermaterial ist in den angeführten Beispielen zu 14 bis 34 Gew.% enthalten und bewirkt, daß in vitro nach 5 Stunden etwa 69 bis 89 % und längstens nach 12 Stunden 100 % des in der Tablette enthaltenen Wirkstoffes freigesetzt wird. Das bedeutet, daß mit dieser Formulierung die Freisetzung des genannten, gut wasserlöslichen Wirkstoffes nicht lange genug verzögert werden kann, um für eine 1 x tägliche Einnahme einen ausreichend hohen, analgetisch wirksamen Blutplasma Spiegel aufrechtzuerhalten.
25

[0006] Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bei Wahl einer geeigneten Matrix und bei Wahl einer geeigneten Zusammensetzung die Formulierung so gestaltet werden kann, daß tatsächlich mit nur einmal täglicher Verabreichung das Auslangen gefunden werden kann. Die Erfindung zielt nun darauf ab, eine derartige Formulierung bereit zu stellen, mit welcher der Wirkstoff Tramadolhydrochlorid bei einmaliger täglicher Darreichung einen ausreichend hohen analgetisch wirksamen Blutplasma Spiegel aufrechtzuerhalten erlaubt. Zur Lösung dieser Aufgabe besteht die erfindungsgemäße orale Retard-Präparation im wesentlichen darin, daß als Wirkstoff Tramadolhydrochlorid in einer Menge von 15 bis 80 Gew.% und als Matrixbildner ein Fettalkohol, wie z.B. n-Hexadecanol (Cetylalkohol) in einer Menge von 20 bis 60 Gew.% jeweils bezogen auf das Tablettengewicht, Rest Tablettenhilfsstoffe und Füllstoffe, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Milhzucker, Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, wie z.B. hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat oder Talk in Mengen von 0 bis 65 Gew.% eingesetzt ist. Dadurch, daß nun n-Hexadecanol als Matrixbildner verwendet wurde, wurde nun überraschenderweise gefunden, daß gegenüber dem bekannten Celluloseether- und/oder Celluloseestermatrizes eine deutliche Vergleichmäßigung der Freisetzung über 24 Stunden erzielt werden kann und daß tatsächlich gleichzeitig nicht nur die Freisetzung über 24 Stunden vergleichmäßig werden konnte, sondern daß auch über diesen gesamten Zeitraum eine hinreichend hohe Plasmakonzentration aufrechterhalten werden kann. Die wasserunlösliche Fettalkoholmatrix hat hierbei darüberhinaus den Vorzug, die Freisetzung weitestgehend unabhängig vom pH-Wert in über 24 Stunden ausreichender und gleichmäßiger Weise sicherzustellen. Gleichzeitig hat diese Fettalkoholmatrix gegenüber bekannten Zubereitungen den Vorteil, daß der Wirkstoff unmittelbar in die Matrix eingearbeitet werden kann und in der Folge eine Filmtablette hergestellt werden kann, wodurch sich die Herstellung der Zubereitung wesentlich vereinfacht. Die Filmabdeckung dient hierbei in erster Linie der Geschmacksabdeckung.
45

[0007] Mit Vorteil ist die erfindungsgemäße Formulierung hiebei so getroffen, daß der Wirkstoff in Mengen von 25 bis 45 Gew.%, der Matrixbildner in Mengen von 25 bis 55 Gew.% und Tablettenhilfsstoffe in Mengen von 0,5 bis 40 Gew.% vorliegen, wobei vorzugsweise der Wirkstoff in Mengen zwischen 50 und 800 mg, vorzugsweise 200 bis 400 mg, je Tablette vorliegt.

50 [0008] Wie bereits eingangs erwähnt, hat die Verwendung von Fettalkohol zur Folge, daß die Wirkstofffreisetzung pH-unabhängig und gleichmäßig über einen hinreichend langen Zeitraum gewährleistet ist, welcher mit bisherigen Formulierungen nicht ohne weiteres erzielt werden konnte. Vergleichsversuche mit Celluloseether und Celluloseestern sowie Eudragit haben durchwegs bestätigt, daß mit diesen bekannten Matrixbildnern das erfindungsgemäße Ziel, eine einmal tägliche Einnahme bei gleichzeitig ausreichend hohem analgetisch wirksamen Blutplasma Spiegel aufrechtzuerhalten, nicht gelingt.
55

[0009] Mit Rücksicht auf den bitteren Geschmack von Tramadolhydrochlorid ist, wie bereits zuvor erwähnt, eine Geschmacksabdeckung wünschenswert. Mit Vorteil ist die Ausbildung hiebei so getroffen, daß die Tabletten mit einem geschmacksabdeckenden wasserlöslichen Filmüberzug, wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulose in Kombination mit

Poly(meth)acrylaten, Polyethylenglykolen, Talk und Farbpigmenten, versehen sind.

[0010] Im Rahmen der erfindungsgemäßen Formulierung sind diejenigen Formulierungen besonders bevorzugt, bei welchen die Tabletten eine in vitro Wirkstoff-Freisetzung von 5 bis 35 Gew.% nach 1 h, 15 bis 45 Gew.% nach 2 h, 35 bis 75 Gew.% nach 6 h, 60 bis 90 Gew.% nach 12 h, 70 bis 98 Gew.% nach 18 h und 80 bis 100 Gew.% nach 24 h aufweisen.

[0011] Trotz der üblicherweise in hohem Maße vom pH-Wert abhängigen Freisetzungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen gelingt es mit der Wahl von Cetylalkohol bzw. n-Hexadecanol eine Matrix zu schaffen, bei welchem die Freisetzungsgeschwindigkeit weitestgehend vom pH-Wert unabhängig wird. Der pH-Wert schwankt während der Passage eines Arzneimittels durch den Verdauungstrakt z. B. in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und kann Werte zwischen 1 und 7,5 erreichen. Für die gewünschte Langzeit Retardwirkung über einen Zeitraum von 24 Stunden ist daher die Auffindung einer geeigneten Matrix, bei welcher die Abgabe des Wirkstoffes aus der Formulierung im Gastrointestinaltrakt unabhängig vom jeweils vorherrschenden pH-Milieu erfolgt von besonderer Bedeutung.

[0012] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung dieser oralen Retard-Präparation ist dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit mikrokristalliner Cellulose vermischt und mit der in Isopropanol gelösten Fettalkoholmatrix besprüht wird, worauf das erhaltene fließfähige Granulat zu Tabletten verpreßt wird und anschließend der Filmüberzug aufgebracht wird, wodurch sich eine besondere einfache Herstellung ergibt.

[0013] Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

[0014] Matrixtabletten entsprechend nachfolgender Rezeptur pro Filmtablette

Tablettenkern:	
Tramadolhydrochlorid	300,0 mg
Cetylalkohol	345,5 mg
Mikrokristalline Cellulose	250,0 mg
Magnesiumstearat	4,5 mg
Filmhülle:	
Macrogol 6000	3,286 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	2,738 mg
Titandioxid	3,296 mg
Talk	9,858 mg
Poly(ethylacrylat,methylmethacrylat)2:1	0,822 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 2000 Filmtabletten in folgender Weise produziert:

[0015] Der Wirkstoff wurde in einem Aeromatic-Strea 1-Wirbelschichtgranulator zusammen mit der mikrokristallinen Cellulose vorgemischt und mit einer isopropanolischen Lösung des Cetylalkohols besprüht, sodaß nach dem Sieben durch ein 1,25 mm Sieb ein homogenes, gut fließfähiges Granulat erhalten wurde.

[0016] Dieses wurde in einem Turbulamischer mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt und anschließend auf einer Fette Rundlauf-tablettenpresse mit Oblong-Stempeln im Format 21 x 7,5 mm zu Tabletten mit einem Gewicht von 900 mg je Tablette verpreßt.

[0017] Die Befilmung erfolgte durch Aufsprühen einer wäßrigen Suspension in der oben angeführten Zusammensetzung nach dem in der Pharmaindustrie üblichen Dragierkesselverfahren.

[0018] Die in vitro Freisetzung des Wirkstoffes Tramadolhydrochlorid aus der Matrixtablette wurde nach Ph.Eur. 3rd ed. 1997 mittels Blattrührerapparatur bestimmt. Die Temperatur des Lösungsmediums betrug $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ und die Rotationsgeschwindigkeit des Rührers 100 Umdrehungen pro Minute. Als Prüfmedien dienten wahlweise

a.) 1000 ml 0,1 N Salzsäure, pH = ca. 1,2

b.) 750 ml 0,1 N Salzsäure, pH = ca. 1,2 während der ersten beiden Stunden, ab der dritten Stunde Zusatz von 250 ml 0,2 M Na_3PO_4 -Lösung mit pH-Einstellung auf 6,8

c.) 1000 ml Phosphat-Citrat Puffer, pH = 6,8 nach Ph.Eur.

[0019] Die zum jeweiligen Zeitpunkt aus der Matrixtablette freigesetzte, im Prüfmedium gelöste Wirkstoffmenge wurde mittels Spektrofotometrie bestimmt. Es wurden die in nachfolgender Tabelle angeführten Freisetzungswerte (Mit-

telwerte aus n = 6) gefunden:

Zeit (Stunden)	Kumulativer freigesetzter Tramadolhydrochloridanteil in Gew.%		
	Prüfmedium a.)	Prüfmedium b.)	Prüfmedium c.)
1	21	20	19
2	31	29	29
4	44	41	45
6	55	51	55
8	65	58	64
12	80	72,5	76
18	93	87	89
24	100	100	100

[0020] Die entsprechenden in vitro Freisetzungsprofile der Tramadolhydrochlorid retard 300 mg 1 x täglich Filmtabletten sind in Fig. 1 bei unterschiedlichen pH-Werten abgebildet.

Beispiel 2

[0021] Matrixtabletten entsprechend der Rezeptur von Beispiel 1 wurden in einer Ansatzgröße von 2000 Filmtabletten in folgender Weise produziert:

Der Wirkstoff wurde in einem Aeromatic-Strea 1-Wirbelschichtgranulator vorgewärmt und mit einer isopropanolischen Lösung des Cetylalkohols besprüht, sodaß nach dem Sieben durch ein 1,25 mm Sieb ein homogenes, gut fließfähiges Granulat erhalten wurde.

[0022] Dieses wurde in einem Turbulamischer mit der mikrokristallinen Cellulose sowie mit dem Magnesiumstearat 15 Minuten gemischt und anschließend auf einer Fette Rundlauf-tablettenpresse mit Oblong-Stempeln im Format 21 x 7,5 mm zu Tabletten mit einem Gewicht von 900 mg je Tablette verpreßt.

[0023] Durch das direkte Besprühen des Wirkstoffes mit dem hydrophoben Matrixbildner Cetylalkohol konnte der Retardierungseffekt im Vergleich zu Beispiel 1 noch verstärkt werden.

[0024] Die in vitro Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden die in nachfolgender Tabelle angeführten Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 6) gefunden:

Zeit (Stunden)	Kumulativer freigesetzter Tramadolhydrochloridanteil in Gew.%	Freigesetzter Tramadolhydrochloridanteil pro Zeit (Freisetzungsrates) in mg/Stunde
	Prüfmedium c.)	Prüfmedium c.)
1	13,5	40,4
2	20,6	21,5
4	32,1	17,3
6	41,7	14,4
8	50,5	13,2
10	58,8	12,4
12	66,7	11,8
14	74,0	11,0
16	80,6	9,9
18	85,8	7,8
24	96,5	5,4

[0025] Das entsprechende kumulative in vitro Freisetzungsprofil sowie die dazugehörigen Freisetzungsrates der Tramadolhydrochlorid retard 300 mg 1 x täglich Filmtabletten aus Beispiel 2 sind in Fig. 2 abgebildet.

Pharmakokinetische Daten zu Tramadolhydrochlorid retard 1 x täglich Filmtabletten gemäß Beispiel 2

[0026] Die dargestellte Erfindung zeichnet sich durch eine geringe pH-Abhängigkeit des Freisetzungsverhaltens aus. Das wird durch den im Beispiel 1 ausgeführten Vergleich des Freisetzungsverhaltens bei Prüfmedien unterschiedlichen pH's verdeutlicht. Dies ist insbesondere für langsam freisetzende Zubereitungen wichtig, da während der Magen-Darm-Passage die Zubereitung schon natürlicherweise unterschiedlichen pH-Werten ausgesetzt ist. Mahlzeit- und krankheitsbedingte pH-Veränderungen im Magen-Darm-Milieu könnten die Aufnahme in den Körper und damit die Wirksamkeit so zusätzlich beeinträchtigen.

[0027] Für den Anspruch einer Zubereitung, über 24 h nach Einnahme, wirksame Plasmakonzentrationen mit hinreichender Sicherheit zu liefern, ist es nach Literaturangaben erforderlich, daß die Plasmakonzentrationen, die 24 h nach einmaliger Gabe gefunden werden, höher als 100 ng/ml sind.

[0028] Um die Vorhersagbarkeit der Wirkdauer zu bestimmen, wurde mit einer pharmakokinetischen Simulation aus den Freisetzungsdaten des Beispiels 2 mit Hilfe eines offenen Ein-Kompartiment-Modells der Verlauf der vermutlichen Plasmakonzentrationen berechnet. Hierzu wurden die mittleren Freisetzungsdaten des Beispiels 2 als Absorptionswerte über die Zeit, ein Verteilungsvolumen von 306 Litern und eine Eliminationshalbwertszeit von 5,84 Stunden, entsprechend einer Eliminationskonstante von 0,1185 [1/h] angenommen. Das einfache Simulationsverfahren ist bei Fachleuten bekannt, die angenommenen Werte für das Verteilungsvolumen und die Eliminationshalbwertszeit sind Mittelwerte der verfügbaren Literatur. Die Simulation führt zu dem in Fig. 3 dargestellten Plasmakonzentrationszeitverlauf. Es ist erkennbar, daß die wirksame Konzentration erst nach ca. 28 Stunden unterschritten wird.

[0029] Um diesen hypothetischen Konzentrationszeitverlauf zu überprüfen, wurden 6 Probanden jeweils eine Zubereitung des Beispiels 2 im nüchternen Zustand verabreicht und die Plasmakonzentration über 48 h danach bestimmt.

Zeit (Stunden)	Tramadolserumkonzentration	
	Mittelwert	Standardabweichung
0	0,0	0,0
0,5	33,6	20,6
1	73,4	14,9
2	140,1	40,5
3	192,4	52,7
4	205,7	59,5
5	221,8	61,8
6	237,9	78,8
7	248,1	78,2
8	258,3	79,9
9	259,5	82,6
10	260,7	88,6
11	253,4	84,4
12	246,2	81,4
13	242,4	73,6
14	238,6	69,5
15	239,2	75,8
16	239,8	82,5
17	235,0	73,8
18	230,1	66,3
19	221,9	59,4
20	213,7	56,8
21	196,7	51,4
22	179,7	50,8
23	173,9	47,4
24	168,1	45,1
26	149,9	45,5
28	128,6	41,3
30	108,2	36,7

(fortgesetzt)

Zeit (Stunden)	Tramadolserumkonzentration	
	Mittelwert	Standardabweichung
32	91,5	23,9
36	59,7	11,3
40	37,5	11,3
48	10,9	9,7

[0030] 24 h nach Einnahme betrug die mittlere Tramadolkonzentration 168.1 +/- 45.1 (Mittelwert +/- Standardabweichung) und war somit deutlich oberhalb der zur Wirkung notwendigen Konzentration. Fig. 4 zeigt die hypothetische, simulierte Tramadolplasmakonzentrationszeitkurve zusammen mit der gefundenen Mittelwertskurve.

[0031] Die gefundene Tramadolkonzentration Fig. 5 korreliert mit der durch Simulation vorhergesagten mit einem Bestimmtheitsmaß von $r^2=0.86$. Die überraschend gute Vorhersagbarkeit kann als ein besonderes Qualitätsmerkmal dieser Zubereitung angesehen werden.

Patentansprüche

1. Orale Retard-Präparation in Form von Tabletten oder Filmtabletten mit verzögerter Wirkstoffabgabe, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Tramadolhydrochlorid in einer Menge von 15 bis 80 Gew.% und als Matrixbildner ein Fettalkohol, wie z.B. n-Hexadecanol (Cetylalkohol) in einer Menge von 20 bis 60 Gew.% jeweils bezogen auf das Tablettengewicht, Rest Tabletten-hilfsstoffe und Füllstoffe, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Milchsucker, Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, wie z.B. hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat oder Talk in Mengen von 0 bis 65 Gew.% eingesetzt ist.
2. Orale Retard-Präparation nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Mengen von 25 bis 45 Gew.%, der Matrixbildner in Mengen von 25 bis 55 Gew.% und Tablettenhilfsstoffe in Mengen von 0,5 bis 40 Gew.% vorliegen.
3. Orale Retard-Präparation nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Mengen zwischen 50 und 800 mg, vorzugsweise 200 bis 400 mg, je Tablette vorliegt.
4. Orale Retard-Präparation nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Tabletten mit einem geschmacksabdeckenden wasserlöslichen Filmüberzug, wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulose in Kombination mit Poly(meth)acrylaten, Polyethylenglykolen, Talk und Farbpigmenten, versehen sind.
5. Orale Retard-Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Tabletten eine in vitro Wirkstoff-Freisetzung von 5 bis 35 Gew.% nach 1 h, 15 bis 45 Gew.% nach 2 h, 35 bis 75 Gew.% nach 6 h, 60 bis 90 Gew.% nach 12 h, 70 bis 98 Gew.% nach 18 h und 80 bis 100 Gew.% nach 24 h aufweisen.
6. Verfahren zur Herstellung einer oralen Retard-Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit mikrokristalliner Cellulose vermischt und mit der in Isopropanol gelösten Fettalkoholmatrix besprüht wird, worauf das erhaltene fließfähige Granulat zu Tabletten verpreßt wird und anschließend der Filmüberzug aufgebracht wird.

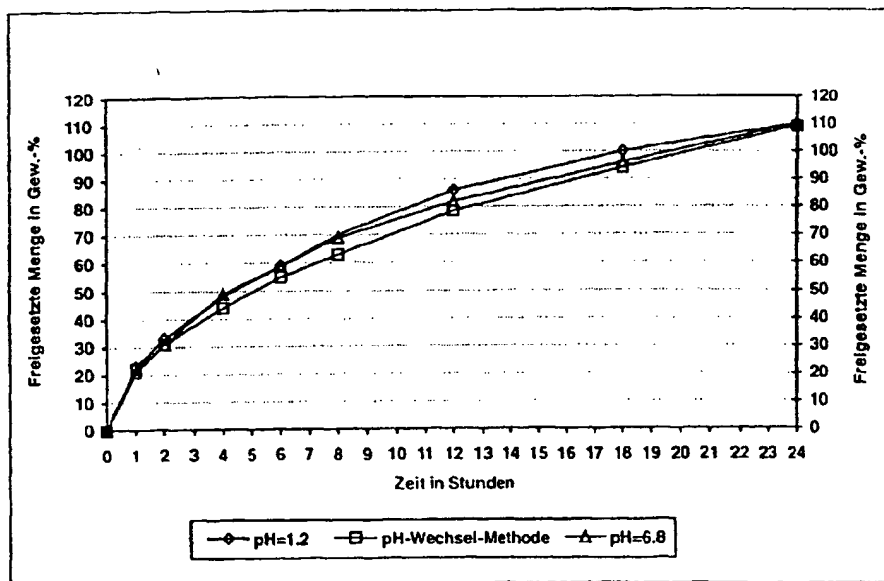


Fig.1

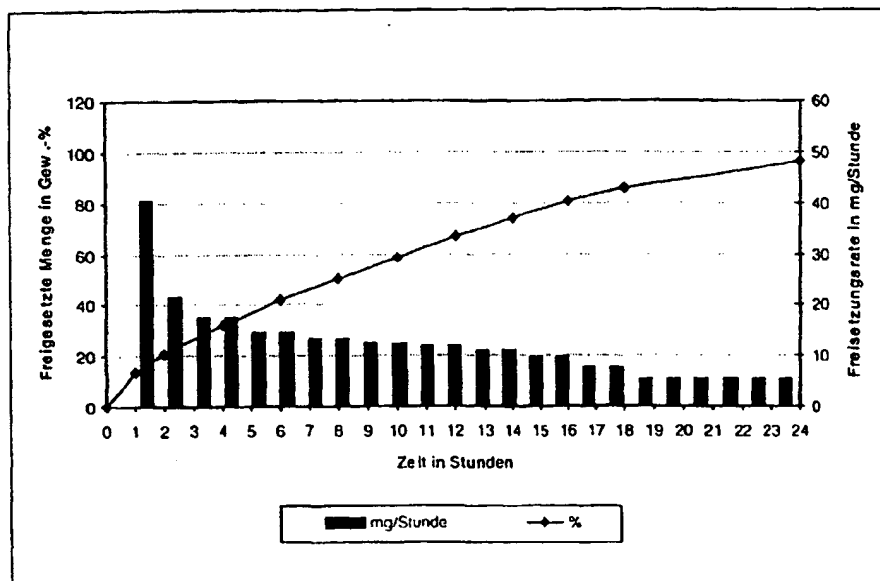


Fig.2

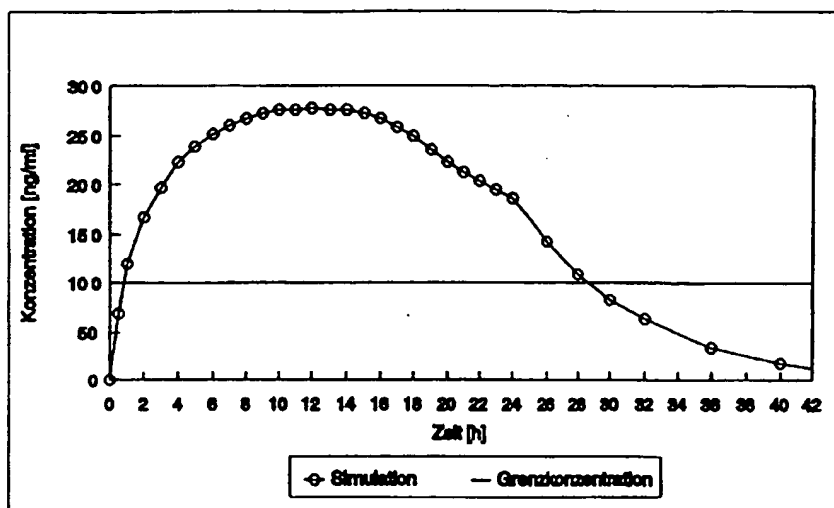


Fig.3

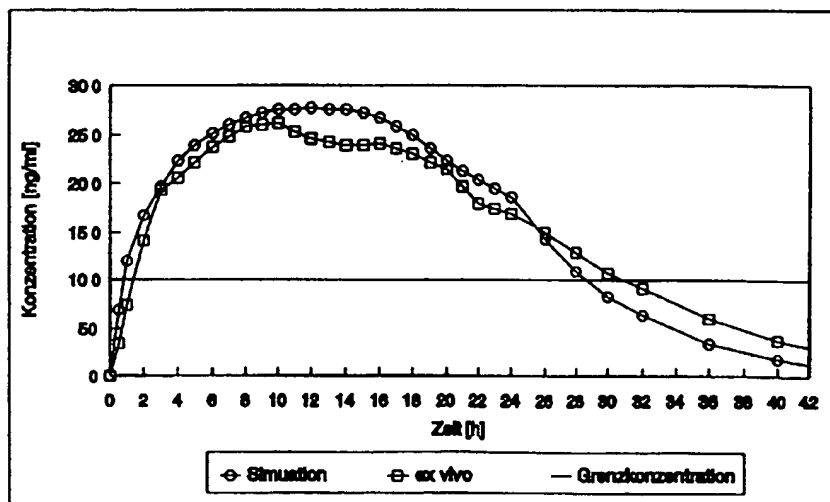


Fig.4

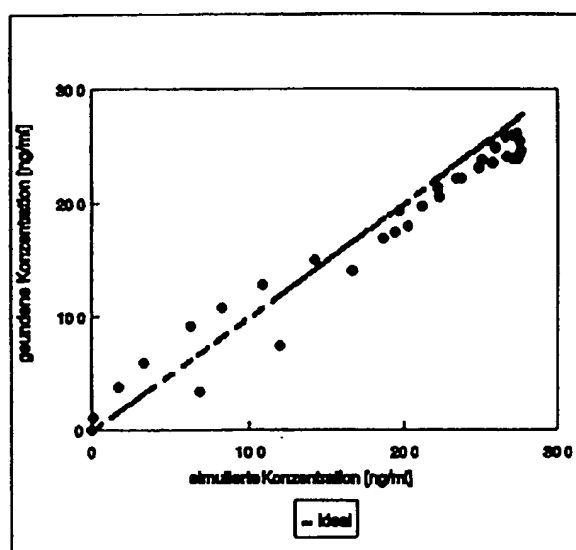


Fig.5



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 89 0326

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.8)
X	DE 43 15 525 A (EURO CELTIQUE SA) 17. November 1994 * Seite 2, Zeile 68 * * Seite 3, Zeile 11-13 * * Beispiel 1 * * Ansprüche 1-3 *	1-6	A61K31/35 A61K9/22 A61K9/36
A	EP 0 682 945 A (LANNACHER HEILMITTEL) 22. November 1995		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.8)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 5. Februar 1999	Prüfer Herrera, S
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : literares Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zeichenliteratur			

EPO Form 1503 03/92 (P44C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 89 0326

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

05-02-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4315525 A	17-11-1994	AT 138566 T	15-06-1996
		AU 3995797 A	18-12-1997
		AU 6196394 A	17-11-1994
		CA 2123160 A	11-11-1994
		CN 1099262 A	01-03-1995
		CZ 9401093 A	16-11-1994
		DE 69400215 D	04-07-1996
		DE 69400215 T	31-10-1996
		DE 699436 T	10-04-1997
		DE 729751 T	13-03-1997
		DK 624366 T	01-07-1996
		EP 0624366 A	17-11-1994
		EP 0699436 A	06-03-1996
		EP 0729751 A	04-09-1996
		ES 2088312 T	01-08-1996
		FI 942092 A	11-11-1994
		GR 3020084 T	31-08-1996
		HU 75703 A	28-05-1997
		IL 109460 A	10-03-1998
		JP 7053361 A	28-02-1995
		NO 941719 A	11-11-1994
		NZ 260408 A	28-05-1996
		SK 54194 A	07-12-1994
		US 5591452 A	07-01-1997
		ZA 9402959 A	05-01-1995
EP 0682945 A	22-11-1995	AT 403988 B	27-07-1998
		AT 102794 A	15-12-1997

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.